

## Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Olaparib (Lynparza)

**Indication** : Dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce comportant un risque élevé, exprimant une mutation germinale d'un gène *BRCA* délétère ou présumée délétère, mais ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique (HER2-), chez l'adulte ayant déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. La présence d'une mutation germinale d'un gène *BCRA* doit être confirmée avant l'instauration du traitement par Lynparza.

**Promoteur** : AstraZeneca Canada

**Recommandation finale** : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'un tribunal de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Lynparza?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Lynparza dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce comportant un risque élevé, exprimant une mutation germinale d'un gène *BRCA* (*mgBRCA*) délétère ou présumée délétère, mais ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique (*HER2*-), chez l'adulte ayant déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Lynparza ne doit être remboursé que chez les personnes présentant une *mgBRCA*, pour qui les tests réalisés au stade précoce du cancer du sein sont négatifs pour la protéine *HER2*, qui présentent un risque élevé de récurrence de cancer du sein, et qui ont reçu une chimiothérapie avant ou après une intervention chirurgicale.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Lynparza ne devrait être remboursé que s'il est prescrit par des cliniciens possédant une expertise et une expérience du traitement du cancer du sein et si son coût est réduit.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique de phase III montrent que le traitement par Lynparza retarde la récurrence du cancer du sein et prolonge la survie des patients.
- Lynparza répond aux besoins des patients en matière de traitements efficaces qui diminuent les risques de récurrence du cancer du sein, présentent des effets secondaires maîtrisables et sont plus accessibles (car Lynparza est offert sous forme de comprimés).
- D'après l'évaluation menée par l'ACMTS des données, Lynparza ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public; son prix doit donc être réduit.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Lynparza devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 44 millions de dollars sur les trois prochaines années.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le cancer du sein?

Le cancer du sein invasif de stade précoce sans métastases est un cancer qui s'est propagé aux tissus mammaires environnants, mais pas à d'autres parties du corps. Certaines personnes atteintes d'un cancer du sein présentent un certain type de *mgBRCA* et certains types de cancer du sein ne surexpriment pas la protéine *HER2*. Le taux de survie globale net à 5 ans associé à ce cancer est de plus de 85 % quand le diagnostic chez la femme est posé avant 85 ans, il chute à 73 % par la suite.

### Besoins non comblés en contexte de cancer du sein

L'intervention chirurgicale couplée à une chimiothérapie administrée avant ou après l'intervention est à visée curative au stade précoce du cancer du sein. Cependant, chez les patients pour qui le risque de récurrence est élevé, une récurrence ou une progression du cancer est possible. Dans ces cas, les personnes atteintes ont besoin d'options thérapeutiques qui

préviennent ou retardent une récurrence du cancer et prolongent la survie tout en ayant un profil de toxicité acceptable et en préservant la qualité de vie.

### **Combien coûte Lynparza?**

Le traitement par Lynparza devrait coûter environ 7 461 \$ par cycle de 28 jours, par personne.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser l'olaparib dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce comportant un risque élevé, exprimant une mutation germinale d'un gène *BRCA* (*mgBRCA*) délétère ou présumée délétère, mais ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique (HER2-), chez l'adulte ayant déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

## Justification

Un essai clinique randomisé de phase III en cours, multicentrique et mené à double insu contre placebo (OlympiA; N = 1 836) montre que le traitement adjuvant par l'olaparib procure un bénéfice clinique additionnel lorsqu'on le compare au placebo chez des adultes atteints d'un cancer du sein au stade précoce comportant un risque élevé, exprimant une *mgBRCA*, mais de type HER2- qui ont subi un traitement local définitif et une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Cet essai révèle que, comparativement au placebo, le traitement adjuvant par l'olaparib montre une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans maladie invasive (SSMI) (rapport des risques instantanés [RRI] au moment de l'analyse intermédiaire principale = 0,58; intervalle de confiance [IC] à 99,5 % de 0,41 à 0,82; P = 0,000 007 3; RRI au moment de l'analyse intermédiaire secondaire = 0,63; IC à 95 % de 0,50 à 0,78). Comparativement au placebo, l'olaparib est associé à une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie globale (SG) à la durée médiane de suivi de 3,5 ans (RRI au moment de l'analyse intermédiaire secondaire = 0,68; IC à 98,5 % de 0,47 à 0,97; P = 0,009 1). De plus, le traitement adjuvant par l'olaparib montre une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans maladie à distance (SSMD) (RRI au moment de l'analyse intermédiaire principale = 0,57; IC à 99,5 % de 0,39 à 0,83; P = 0,000 025 7; RRI au moment de l'analyse intermédiaire secondaire = 0,61; IC à 95 % de 0,48 à 0,77) par rapport au placebo. L'olaparib est associé à un profil de toxicité maîtrisable.

Les patients soulèvent le besoin de traitements efficaces qui diminuent le risque de récurrence, préservent la qualité de vie, prolongent la vie, présentent des effets secondaires maîtrisables et sont abordables et accessibles. Le CEEP conclut que l'olaparib comble certains des besoins soulevés par les patients, car il diminue le risque de récurrence, améliore la survie, présente des effets secondaires maîtrisables et pourrait être plus accessible, en raison de son administration par voie orale.

À partir du prix indiqué par le promoteur pour l'olaparib, le rapport coût/efficacité différentiel est de 43 599 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement à l'approche « observer et attendre » chez la population atteinte d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) et de 157 407 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à l'approche « observer et attendre » chez la population atteinte d'un cancer du sein de type HER2- et exprimant les récepteurs hormonaux (RH+). Bien qu'aucune réduction de prix de l'olaparib ne soit nécessaire pour la population atteinte d'un CSTN, dans le cas de la population atteinte d'un cancer du sein de type HER2- et HR+, une réduction de prix est nécessaire pour qu'il soit considéré comme rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Pour ce qui est de la population cible combinée, une réduction du prix du médicament est nécessaire.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Instauration</b>		
<p>1. Le traitement par l'olaparib est instauré chez la personne atteinte d'un cancer du sein au stade précoce comportant un risque élevé, exprimant une <i>mgBRCA</i> délétère ou présumée délétère, mais ne surexprimant pas HER2 si elle répond à l'un des critères suivants :</p> <p>1.1. dans le cas de la personne qui a d'abord subi une intervention chirurgicale suivie d'une chimiothérapie :</p> <p>1.1.1. la personne atteinte d'un CSTN présente un envahissement des nœuds axillaires ou aucun envahissement des nœuds axillaires mais une <math>T_p \geq 2</math> cm;</p> <p>1.1.2. la personne atteinte d'un cancer du sein de type HR+ et HER2- présente une atteinte d'au moins quatre nœuds lymphatiques confirmée par une analyse pathologique;</p> <p>1.2. dans le cas de la personne qui a suivi une chimiothérapie avant de subir l'intervention chirurgicale :</p> <p>1.2.1. la personne atteinte d'un CSTN présente un cancer du sein invasif résiduel dans le sein ou les nœuds lymphatiques réséqués (pas une RPC);</p> <p>1.2.2. la personne atteinte d'un cancer du sein de type HR+ et HER2- présente un cancer du sein invasif résiduel dans le sein ou les nœuds lymphatiques réséqués (pas une RPC) et un score CPS + EG<sup>a</sup> <math>\geq 3</math>.</p>	<p>Les données probantes issues de l'essai OlympiA montrent que le traitement adjuvant par l'olaparib procure un bénéfice clinique additionnel lorsqu'on le compare au placebo chez les adultes atteints d'un cancer du sein au stade précoce comportant un risque élevé, exprimant une <i>mgBRCA</i>, mais ne surexprimant pas le HER2 qui ont subi un traitement local définitif et une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. La population dont il est question dans cet examen correspond à la population de patients de l'essai OlympiA, et cela concorde avec l'avis des cliniciens experts.</p>	<p>Le CEEP indique que le score CPS + EG<sup>a</sup> n'est pas un outil d'évaluation des risques couramment utilisé et que les cliniciens pourraient utiliser d'autres outils pour évaluer la maladie comportant un risque élevé.</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
2. La présence d'une mgBCRA est confirmée avant l'instauration du traitement par l'olaparib.	Dans l'essai OlympiA, la présence d'une mgBRCA doit être confirmée avant de commencer le traitement par l'olaparib, ce qui est en conformité avec l'indication approuvée par Santé Canada.	Le dépistage de la mgBRCA doit être accessible à tous les patients qui sont admissibles au traitement par l'olaparib.
3. La personne n'est pas admissible si le cancer du sein est de type HER2+ ou est métastatique.	Les patients atteints d'un cancer du sein de type HER2+ ou métastatique sont exclus de l'essai OlympiA, ce qui est en conformité avec l'indication approuvée par Santé Canada.	—
4. La personne a suivi une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante contenant des anthracyclines, des taxanes ou une combinaison des deux.	Les patients qui ont suivi au moins six cycles de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante contenant des anthracyclines, des taxanes ou une combinaison des deux sont inclus dans l'essai OlympiA.	Le CEEP reconnaît qu'il peut y avoir des situations où la chimiothérapie est arrêtée prématurément (p. ex., pour cause d'effets toxiques) et que l'on peut toujours offrir le traitement par l'olaparib à ces patients.
5. Le traitement par l'olaparib est instauré dans les 12 semaines suivant le dernier traitement, qui comprend l'intervention chirurgicale, la chimiothérapie ou la radiothérapie.	D'après les critères d'admissibilité de l'essai OlympiA, idéalement, les patients devraient commencer l'essai dans un délai maximal de 8 semaines suivant le dernier traitement, qui comprend l'intervention chirurgicale, la chimiothérapie ou la radiothérapie, mais dans aucun cas au-delà de 12 semaines.	Les cliniciens experts indiquent qu'il peut y avoir des situations où certains patients atteints d'un cancer du sein comportant un risque élevé commenceront le traitement au-delà de la fenêtre de 12 semaines utilisée dans l'essai.
<b>Arrêt du traitement</b>		
6. Le traitement par l'olaparib est arrêté si l'une des situations suivantes se présente, selon la première occurrence : 6.1. récurrence de la maladie; 6.2. effets toxiques inacceptables; 6.3. durée de traitement d'un an.	Dans l'essai OlympiA, le traitement par l'olaparib est administré pendant 12 mois ou jusqu'à ce qu'il y ait récurrence de la maladie ou apparition d'effets toxiques inacceptables, selon l'éventualité qui survient en premier. Cette pratique concorde aussi avec la monographie du produit autorisée par Santé Canada.	—
<b>Prescription</b>		
7. L'olaparib est prescrit par un clinicien possédant une expertise et une expérience du traitement du cancer du sein.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux personnes chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Prix</b>		
8. Le prix est réduit.	<p>Le RCED de l'olaparib est de 43 599 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à l'approche « observer et attendre » chez la population atteinte d'un CSTN et de 157 407 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à l'approche « observer et attendre » chez la population atteinte d'un cancer du sein de type HER2- et HR+.</p> <p>Pour ce qui est de la population cible combinée, une réduction de prix de 3 % serait nécessaire pour que l'olaparib atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à l'approche « observer et attendre ».</p>	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; CSTN = cancer du sein triple négatif; HER2 = récepteur 2 du facteur de croissance épidermique; mgBRCA = mutation germinale d'un gène *BRCA*; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; RH = récepteur hormonal; RPC = réponse pathologique complète; Tp = tumeur pathologique

\*Le score CPS + EG est un système de pointage de la maladie qui comprend le stade clinique, l'expression des récepteurs des estrogènes, le grade nucléaire et le stade pathologique postthérapeutique.

## Points de discussion

- Dans l'essai OlympiA, la présence d'une mgBRCA doit être confirmée avant de commencer le traitement par l'olaparib, et cette condition concorde avec l'indication approuvée par Santé Canada et les critères de la demande de remboursement. Les commentaires des cliniciens experts et des groupes de cliniciens soulignent que le dépistage des mutations de BRCA est perçu comme un obstacle, car en fonction des lignes directrices provinciales, ce ne sont pas tous les patients qui sont admissibles à ce dépistage génétique et, de ce fait, des patients qui pourraient porter une mutation d'un gène BRCA ne pourraient pas subir de test de dépistage et n'auraient donc pas la possibilité de recevoir l'olaparib. Par conséquent, le dépistage des mgBRCA devrait être accessible à tous les patients qui sont admissibles au traitement par l'olaparib.
- En ce qui concerne les résultats sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) de l'essai OlympiA, selon le CEEP, aucune conclusion solide ne peut être tirée à propos de l'effet de l'olaparib sur la QVLS par rapport au placebo en raison de l'absence d'ajustements pour tenir compte de la multiplicité des analyses et du risque élevé de biais d'attrition, surtout au cours d'un suivi plus long.
- En ce qui concerne la comparaison de traitements indirecte soumise par le promoteur qui compare l'olaparib à la capécitabine dans le traitement adjuvant du CSTN au stade précoce comportant un risque élevé, le CEEP reconnaît qu'aucune conclusion ne peut être tirée à propos de l'effet de l'olaparib sur la SSMI, la survie sans maladie ou la SG par rapport à la capécitabine en raison des limites méthodologiques et de l'imprécision des estimations de l'effet.



- Le CEEP prend acte des commentaires des cliniciens experts selon lesquels les cliniciens préféreraient probablement l'olaparib à la capécitabine dans le traitement du CSTN présentant une atteinte résiduelle. L'abémaciclib administré en combinaison avec une endocrinothérapie est offert actuellement dans le traitement du cancer du sein de type HR+ et HER2-, et l'olaparib pourrait être une autre option chez ces patients s'ils présentent une mutation d'un gène *BRCA*. En raison de l'absence de données probantes cliniques directes comparant l'olaparib à des comparateurs pertinents (c'est-à-dire amélioration de la SSMI et autres critères d'évaluation comparés à la capécitabine, au pembrolizumab et à l'abémaciclib, et absence de données sur l'innocuité pour la combinaison avec le pembrolizumab ou l'abémaciclib) dans ce contexte, et sur la base des commentaires des cliniciens experts, le CEEP en arrive à la conclusion qu'on ne sait pas encore exactement comment l'olaparib s'intégrera dans le paradigme thérapeutique actuel.
- Les données de l'essai OlympiA sont incomplètes (les résultats sur la SG, la SSMI et la SSMD proviennent d'analyses intermédiaires), car cet essai est en cours; par conséquent, les répercussions à long terme du traitement adjuvant par l'olaparib sur la SG, la SSMI et la SSMD sont incertaines.
- Les événements indésirables apparus au traitement (EIAT) les plus fréquents sont l'anémie, la diarrhée, la neutropénie et la diminution de la leucocytémie, tous des événements survenus plus souvent avec l'olaparib qu'avec le placebo. Le CEEP reconnaît que la majorité des EIAT sont maîtrisables par des traitements symptomatiques ou des modifications posologiques.
- La proportion estimée de patients atteints d'un CSTN (82,3 %) et chez qui la maladie est de type HER2- et HR+ (17,7 %) dans l'essai OlympiA a été utilisée pour estimer la réduction de prix globale pour l'ensemble de la population de patients. Toutefois, la réduction de prix nécessaire de l'olaparib peut varier en fonction de la répartition des cas de cancer du sein de type HER2- et HR+ et de CSTN que l'on constate dans la pratique clinique.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

## Comité d'experts en examen du PPEA

Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion** : Le 11 janvier 2023

**Absences** : Deux membres sont absents.

**Conflits d'intérêts** : Aucun.